

[המהדורה המודפסת << כתבות](#)

כשורתים את הגזע המולקולרי, התרופות נושרות מהענפים ומתחילות לפעול

מאת מרית סליון

בריאות / פיתוח ישראלי עשוי לאפשר תקיפה ממוקדת של גידולים סרטניים באמצעות הפעלה מתוחכמת של כמה תרופות בו בזמן



ד"ר דורון שבת מבית הספר לכימיה באוניברסיטת תל אביב עוסק בתכנון והכנה של חומרים כימיים הפועלים במערכות ביולוגיות. לפני כמה שנים התודע שבת לגישה חדשה בפיתוח תרופות, הנקראת ריפוי באמצעות קדם-תרופה. בגישה זו קושרים לתרופה קיימת קבוצה כימית שחוסמת את הפעילות הביולוגית שלה והופכת אותה ללא פעילה. הקבוצה הכימית הזאת ניתנת להסרה, וכך מוחזרת לתרופה הפעילות הביולוגית.

"האפשרויות הגלומות בתחום הזה הקסימו אותי", מספר שבת.

"מחקר רב מוקדש היום לתכנון ויצירת תרופות 'חכמות', שיפעלו רק נגד תאי סרטן.

אם נוכל לבנות קדם-תרופה יעילה שתופעל על ידי חלבון שנמצא ופועל במידה מוגברת בתאים סרטניים או בסביבתם ובתאים בריאים הוא חסר או פעילותו מועטה, נוכל לקבל תרופה שתפעל באופן סלקטיבי על תאים סרטניים".

"מכיוון שאני כימאי, אין בידי הכלים לשלוט על פעילות החלבון בתאים הסרטניים. לכן החלטתי להתמקד בשליטה על פעילות התרופה", אומר שבת. "הדרך הפשוטה ביותר היא לחסום את הפעילות של תרופה אנטי-סרטנית קיימת באמצעות מולקולה המוכרת לחלבון שנמצא רק בתאי הסרטן. התרופה החסומה תבוא אמנם במגע עם כל תאי הגוף, אבל היא לא תפעל בתאים בריאים ואילו בתאים הסרטניים החלבון ישחרר את המחסום והתרופה תפעל".

החיסרון של השיטה הוא שלעתים קרובות קשה להפעיל כמות מספקת של קדם-תרופות כדי ליצור מנה קטלנית של תרופה פעילה, שתוכל לגרום להרג תאי הסרטן. לדוגמה, ייתכן מצב שבו החלבון שנמצא בתא הסרטני מסוגל להפעיל רק יחידת תרופה אחת ביחידת זמן נתונה, אף על פי שכדי להרוג את התא הסרטני דרושות שתי יחידות כאלה ולעתים אף יותר.

שבת וקבוצת המחקר שהוא מוביל חיפשו מולקולה שאפשר לחבר לה יחידות תרופה רבות וניתן לשחק עם מרכיביה הכימיים כך שבמקרים מסוימים פעילותה חסומה ובמקרים אחרים המחסום מוסר והתרופה פעילה. הבחירה נפלה על מולקולות הקרויות דנדרים. אלה הן מולקולות מלאכותיות גדולות, היוצרות מבנה מסועף וסימטרי בדומה לזו שמתפצל לענפים. לקצה של כל ענף ניתן לקשור יחידת תרופה, ובדרך זו נקשרות לדנדרים יחידות תרופה רבות.

"המבנה של הדנדרים מתאים בדיוק למה שחיפשנו", אומר שבת. "אפשר לחסום את פעילות הדנדרים בצורה מתוכננת כך שפתיחת החסימה תיעשה באמצעות חלבון - למשל, חלבון שנמצא רק בתאי הסרטן. דנדרים משמשים כיום לנשיאת תרופות אל גידולים סרטניים, אולם עד כה נעשה בהם שימוש לנשיאת תרופות שמופעלות כל אחת בנפרד. הקבוצה שלנו תיכננה דנדרים מיוחדים המבוססים על מנגנון של השמדה עצמית, המאפשרים לשחרר מספר רב של תרופות באותו זמן באתר היעד.

"במערכת שפיתחנו מולקולות התרופה קשורות לקצוות הדנדרים ומתג כימי או ביולוגי קשור לליבתו. שחרור המתג מאתחל תהליך שרשרת, שבעקבותיו הדנדרים מתפרק לשברים וכל התרופות משתחררות מהקצוות. פעולת הדנדרים מזכירה תגובת שרשרת של כמה מטעני נפץ, המופעלים על ידי מתג יחיד". מכיוון שידוע שדנדרים מסוימים יכולים לחדר לתא בקלות, הם יכולים לשמש פלטפורמה מצוינת לנשיאת תרופות לתאים.

שבת וצוותו בנו מערכת הקושרת עד שמונה סמנים המדמים תרופות

HAMMERSITE.COM
יעקב אייזנברג
"סמטה בירושלים", 1959
שמן על בד, 55.3x37.7 ס"מ
מחיר התחלתי: \$1,000
ב ק ר ו ב ב כ י ר ה

שונות, שמשחררות ברגע שהמתג נחתך. בשלב הראשון בדק צוות החוקרים אם עקרון הפעולה עובד. כשהוסיפו את החלבון המפעיל למערכת הדנדרימרים שתיכננו והפעילו אותה על תאים סרטניים, התקבל אפקט הרג גדול בהשוואה לקדם-תרופה קלאסית שבה משתחררת כל פעם תרופה אחת בלבד. לפני כחודש התפרסמו התוצאות בכתב העת הגרמני היוקרתי לכימיה "Angewandte Chemie" לצד פרסום תוצאות דומות של קבוצת מחקר בהולנד. מערכות אלה, שקיבלו את השם "דנדרימרים בעלי מנגנון השמדה עצמית", נסקרו בשבוע שעבר בכתב העת "Nature" וזכו לביקורות נלהבות בכתבי עת מובילים אחרים.

השלב הבא במחקר הוא לחבר תרופות לשלד הדנדרימר, ליצור את המתג המפעיל את הדנדרימר ולחברו כך שניתן יהיה להסירו בתנאים הייחודיים השוררים בתאים חיים. שבת וקבוצתו כבר מתקדמים בכיוון זה. הם חיברו לשלד הדנדרימר שתי תרופות אנטי-סרטניות שונות ויצרו מתג המופעל באמצעות חומרים ביולוגיים. כשהפעילו את הדנדרימר שבנו בתרבויות של תאי סרטן, שתי התרופות השתחררו והחלו לפעול. העיכוב שהושג בגדילה ובהתרבות של התאים סרטניים היה גדול פי 50 בהשוואה לתאים סרטניים שקיבלו תערובת של שתי הקדם-תרופות בנפרד. תוצאות הניסויים האלה מצויות עתה בשלבי פרסום. "היכולת לשלב באותה יחידת דנדרימר שתי תרופות שונות ולשחררן באותו זמן מאפשרת לתקוף את התא הסרטני בשני מנגנונים שונים, ובכך להגדיל את עוצמת הטיפול ואת אפקט ההרג", אומר שבת. "במקרה כזה ניתן להשתמש בכל תרופה בכמות קטנה יחסית ועל ידי כך להקטין את מידת החסינות של תאי הסרטן לתרופה".

מערכות הדנדרימרים שפיתחו שבת וקבוצתו מוגנות על ידי פטנט בינלאומי, וחברת "רמות" של אוניברסיטת תל אביב מטפלת בקידום העסקי שלהן. שבת מדגיש שדרוש פיתוח רב של המערכות לפני שניתן יהיה ליישמן למטרות ריפוי.

חזור לדף הבית | שלח כתבה | חדפס | חזור



[להזמנת מנוי להיכרות עם עיתון הארץ לחץ כאן](#)



ספורט Online | גלריה Online | כלכלה Online

תקנון האתר | תמיכה ושירות | ארכיון הארץ | המהדורה המודפסת - עמוד ראשון | הרשמה לאתר

כל הזכויות שמורות, "הארץ" © All rights reserved Haaretz